

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

B

PI JP 63201126 A 19880819 (198839)* 7p
✓ JP 07017506 B2 19950301 (199513) 6p A61K031-435 <--

AB JP 63201126 A UPAB: 19930923

The therapeutic contains, as an active ingredient, 4H-quinolidine- 4-one derivs. of formula (I), where R is a methyl gp. or ethyl gp.

(I) may be produced as follows: 2-pyridyl acetic acid ester of formula (II) and methyl 2-cyano-3,3-dimethylthioacrylate are heated in an inert organic solvent or without solvent at 100-120 deg.C for 2-10 hrs., and the reaction prod. is purified to form the cpd. (I), where R is the same as defined in formula (I). When the cpd. of formula (I) is applied to the treatment of osteroporosis, the amt. of the cpd. administered ranges about 10-1000 mg/day for adult; it may be given orally or parenterally.

USE/ADVANTAGE - The therapeutic may be applied to treat diseases caused by immunoglobulin E, such as bronchial asthma, rhinitis, dermatitis, hypersensitivity, etc.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平 7-17506

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)3月1日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435	A B C	9454-4 C		
	A B F	9454-4 C		
// C 0 7 D 455/02				

発明の数 1

(全 6 頁)

(21) 出願番号 特願昭62-31987

(22) 出願日 昭和62年(1987)2月14日

(65) 公開番号 特開昭63-201126

(43) 公開日 昭和63年(1988)8月19日

(71) 出願人 999999999

キツセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 倉科 喜一

長野県松本市中央4丁目5-37

(72) 発明者 宮田 廣志

長野県松本市大字原453番地の1

(72) 発明者 百瀬 傳一

長野県松本市大字里山辺1557番地1号

(72) 発明者 松田 芳郎

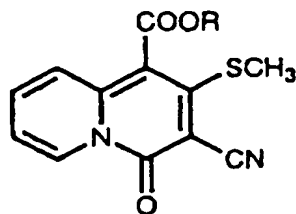
長崎県長崎市矢ノ平1丁目9番13号

審査官 池田 正人

(54) 【発明の名称】 免疫グロブリンEに起因する疾患治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



(式中のRはメチル基またはエチル基である) で表され 10

2

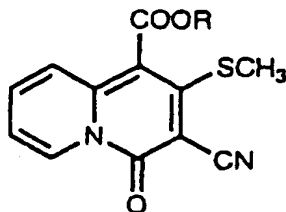
る4H-キノリジン-4-オン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする免疫グロブリンEに起因する疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明は免疫グロブリンE (以下IgEとい) に起因する疾患、例えばある種の気管支喘息、鼻炎、皮膚炎、過敏症などの治療剤に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は持続性の、IgE抗体産生に対する特異的、選択的な抑制作用を示す、一般式



(I)

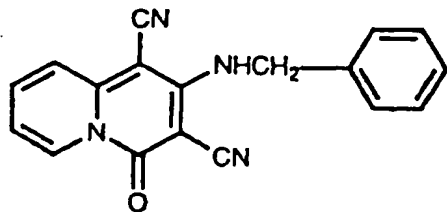
(式中のRはメチル基またはエチル基である)で表される4H-キノリジン-4-オン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするIgEに起因する疾患治療剤に関するものである。

従来の技術

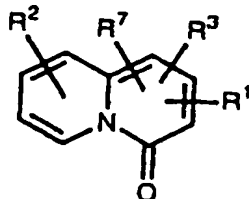
免疫グロブリン(以下Igという)は生体の免疫反応を司るたん白としてよく知られている。近年、この免疫グロブリンクラスの1つであるIgEが種々の疾患、例えばある種の気管支喘息、鼻炎、皮膚炎、過敏症などの原因物質であることが明らかになって以来、IgE抗体産生を抑制することによりこれらの疾患を治療する方法は最も原因療法に近いものとして注目され、そのような薬剤の出現が囑望されてきた(医学のあゆみ、126巻、5号、304

～310ページ、1983年)。これまで、IgE抗体産生を抑制する化合物としていくつか見出され報告されているが、いずれも免疫前、免疫時あるいは免疫直後に投与して、免疫反応誘導期のIgE抗体産生に対する抑制効果が確認されているのみで、その後の長期にわたる持続的なIgE抗体産生に対する作用については確認されていないものである[日本特許公開公報昭54-130516号;同昭62-76号等]。また、IgE抗体産生に対する作用と他のIgE抗体産生に対する作用との選択性も低く、IgE抗体産生抑制剤としては不十分なものがほとんどである。

本発明の一般式(I)の化合物のような4H-キノリジン-4-オン誘導体に関してこれまでいくつかの作用が報告されている。例えば、式



で表される化合物が抗腫瘍活性を示すことが報告されており(薬学雑誌、97巻、9号、1039～1045ページ、1977年)、また、一般式



(式中のR¹はカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、シアノ基、チオカルバモイル基またはテトラゾリル基、R⁷は水素またはアリール基、R²は水素、ヒドロキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R³は水素、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、適当な置換基を有していてもよいアリール基、アリールチオ基、ロイル基、アル(低級)アルキル基、アレーンスルホニル基、適当な置換基を有していてもよいアリールアミノ基またはアリールオキシ基をそれぞれ意味し、R²およびR³はキノリジン環のいかなる位置にも位置することができ、かつ互いに結合して-CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-または-CH=CH-CH=CH-を形成することができる)で表される化合物がラットを用いた水浸拘束ストレス潰瘍実験および受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対してそれぞれ抑制効果を有することが報告されている(日本特許公開公報昭60-222482号)。

しかしながら、いずれの化合物もIgE抗体産生に対する作用については全く開示されていない。

発明が解決しようとする問題点

IgEはある種の条件下で抗原感作によりその産生が誘導され、その産生はその後長期にわたり持続することが動物実験で確認されている[イムノロジー(Immunology)、21巻、11～15ページ、1971年]。

さらに、临床上でも気管支喘息などの疾患患者においては、特異抗原に対するIgE抗体の持続的産生が認められる例が多いことが報告されている。

従って、IgE抗体産生を抑制して各種疾患の治療を行うためには、免疫応答誘導期の、IgE抗体産生のみならず、その後の持続的なIgE抗体産生を抑制することが必要である。

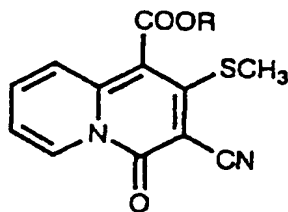
また、免疫グロブリンクラスの中にはIgEのほかに各種のグロブリンがあり、これらは生体防御においては重要な働きをするものがほとんどである。例えば、免疫グロブリンの中では最も大量に産生される免疫グロブリンG(以下IgGという)などが感染防御において重要な働きをすることはよく知られている。

IgE抗体産生を抑制する場合、このような他の免疫グロブリンの抗体産生に対しては影響を与えないこともまた必要である。

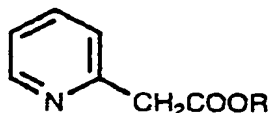
IgE抗体がある種の気管支喘息、鼻炎、皮膚炎、過敏症などの惹起抗体であることが明らかになって以来、IgE抗体産生抑制剤に関する研究が多く行われているが、こ

5

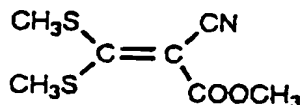
れまでIgE抗体産生を抑制すると報告されている化合物はすべて、免疫前、免疫時あるいは免疫直後に投与され、免疫応答誘導期でのIgE抗体産生を抑制することが確認されているのみで、持続生のIgE抗体産生に対しては確認されていない。また、IgE抗体産生に対する作用と他のIgE抗体産生に対する作用との選択性も低いものがほとんどで、実用に供するには不十分なものである。本発明の目的は、このような従来のIgE抗体産生抑制剤とは異なり、感染防御等に重要なIgG抗体等の産生にはあまり影響を受けず、しかも持続生のIgE抗体産生に対して作用する、特異的、選択的なIgE抗体産生抑制作用 *



(式中のRはメチル基またはエチル基である)で表される4H-キノリジン-4-オン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするIgEに起因する疾患の治療剤を提供するものである。



(式中のRは前記と同じ意味をもつ)で表される2-ピ★



で表されるメチル2-シアノ-3,3-ジメチルチオアクリラートとを不活性有機溶媒中あるいは無溶媒下で、100~120℃で2~10時間加熱し、常法に従い処理、精製して目的物を得る。

本発明の一般式(I)で表される化合物のもつIgE抗体産生抑制作用は種々の試験により確認することができる。

例えば、ジニトロフェニル化したアスカリスたん白(以下DNP-Asという)に対してアドプティブセカンダリーレスポンス(adoptive secondary response)を示しているBALB/c系マウスの脾細胞を用いた試験管内(in vitro)でのIg産生量測定試験[セルラー イムノロジー(Cellular Immunology) 58巻、188~201ページ、1981年]およびDNP-Asで感作したBALB/c系マウスを用いた生体内(in vivo)での血清中Ig量測定試験[イムノロジー(Immunology) 21巻、11~12ページ、1971年]などにおいて顕著なIgE抗体産生抑制作用を示す。これらのIgE抗体産生抑制作用はいずれも、抗原感作後4週間経過時における持続的なIgE抗体産生を抑制するものであり、他の免疫グロブリン、例えばIgE抗体産生に対してはほ

6

*を有する4H-キノリジン-4-オン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、IgEに起因する疾患治療剤を提供することである。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、持続生のIgE抗体産生に対する抑制作用を有し、IgEに起因する疾患の治療剤として有用な化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、ある種の4H-キノリジン-4-オン誘導体が特に良好な作用を示し、その目的を達成できることを見出し、本発明を成すに至った。

すなわち、本発明は、一般式

(I)

※本発明の一般式(I)の化合物は公知の化合物であり、文献記載の方法により容易に製造することができる(薬学雑誌、89巻、2号、203~208ページ、1969年)。

すなわち、一般式

(II)

★リジル酢酸エステルと、式

(III)

とんど影響を与えない。このことは、本発明の一般式(I)の化合物のもつIgE抗体産生抑制作用がIgEに起因する疾患治療剤として、きわめて好適なものであることを示すものである。

また、本発明の一般式(I)の化合物はアトピー生疾患患者の末梢血リンパ球を用いたin vitroでのIg産生量測定試験においても顕著な抑制作用を示す。

さらに、本発明の化合物はマウスを用いた急性毒性試験で経口投与でのLD50値が400~600mg/kgと高く、さらに副作用も少ないので安全である。

これらのことから、本発明の一般式(I)の化合物はヒトを含む哺乳動物のIgEに起因する疾患の治療剤としてきわめて有用であると言える。

本発明の治療剤は通常治療において用いられる種々の剤型、例えば散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤等のいずれの剤型として用いてもよい。これらの薬剤は通常行われる調剤手法により製造することができる。例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤等は主薬の一般式(I)で表される化合物に必要に応じ、適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤

等を加えて、治療に用いるに好適な含有量となるよう調整し、よく混合あるいは練合した後成形して製造する。カプセル剤は一旦散剤、顆粒剤、細粒剤等を製した後あるいは原末そのままをカプセルに充填して製造する。液剤、シロップ剤等は主薬を溶解補助剤、安定化剤、懸濁化剤、乳化剤等と共に精製水あるいは単シロップ等の溶剤に溶解、懸濁あるいは乳化し、必要に応じて滅菌して製造する。注射剤は主薬を注射用溶剤に溶解補助剤、安定化剤などと共に溶解、懸濁あるいは乳化し、等張化剤を加えて等張にし、滅菌して製造する。坐剤は主薬と適当な基剤とを熔融混和した後、適当な形状に成形して製造する。

本発明の治療剤の有効成分である一般式(I)の化合物の投与量または治療有効量は対象となる患者の年齢、性別、患者の度合、治療条件などにより変化するが、人または動物の疾患の治療に用いる場合の1日投与量は経口の場合、概ね0.1~10mg/kg、非経口投与の場合、0.02~5mg/kgである。

発明の効果

本発明の治療剤の有効成分である一般式(I)で表される4H-キノリジン-4-オン誘導体はDNP-Asに対してad optive secondary responseを示しているBALB/c系マウスの脾細胞を用いたin vitroでのIg産生量測定試験において、およそ 5×10^{-6} g/mlの濃度で、持続的IgE抗体産生を約50%以上抑制する。

また、本発明の一般式(I)の化合物はDNP-Asで感作したBALB/c系マウスを用いたin vivoでの血清中Ig量測定試験において、0.1mg/kgまたは1.0mg/kgの腹腔内または静脈内投与で特異的にIgE抗体産生を抑制し、さらにアトピー性疾患患者の末梢血リンパ球を用いたin vitroでのIgE抗体産生量試験においても、 10^{-6} g/mlの濃度で40~80%の抑制効果を示す。

本発明の一般式(I)の化合物は毒性も低く、副作用も少ないので安全である。例えば、マウスを用いた急性毒性試験で経口投与時のLD₅₀値はおおよそ400~600mg/kgである。

本発明の一般式(I)で表される4H-キノリジン-4-オン誘導体を有効成分として含有する治療剤は従来のIgE抗体産生抑制剤とは異なり、持続製のIgE抗体産生に対する抑制作用を有し、IgEに起因する種々の疾患、例えばある種の気管支喘息、鼻炎、皮膚炎、過敏症などの治療剤として有用である。

実施例

本発明の内容をさらに詳細に説明するために以下に参考例および実施例を述べる。なお、参考例および実施例中の化合物の融点はすべて未補正である。

参考例1

メチル2-シアノ-3,3-ジメチルチオアクリラート
シアノ酢酸メチル9.0mlにナトリウムメトキシド(Na4.20gと53mlの無水メタノールより合成)と二硫化炭素(5.

3ml)を温度を18℃以下に保ちながら徐々に滴下する。滴下終了後、氷冷下30分攪拌し、さにジメチル硫酸(16.5ml)を30分間かけて加え、室温で1時間攪拌する。反応液に水125mlを加え析出した結晶をろ取、メタノールから再結晶することによりメチル2-シアノ-3,3-ジメチルチオアクリラート(13.0g)を得る。

融点:85~86℃

NMR(CDCl₃)

δ:2.61(s,3H),2.78(s,3H),3.84(s,3H)

10 実施例1

エチル3-シアノ-2-メチルチオ-4H-キノリジン-4-オン-1-カルボキシラート(化合物A)

2-ピリジル酢酸エチル(1.42g)、メチル2-シアノ-3,3-ジメチルチオアクリラート(1.75g)の混合物を120℃で10時間加熱する。反応液にメタノール(8ml)を加え、析出結晶をろ取、メタノールより再結晶して、エチル3-シアノ-2-メチルチオ-4H-キノリジン-4-オン-1-カルボキシラート(1.19g)を淡黄色結晶として得る。

20 融点:128~129℃

IR(KBr):2200,1695,1665cm⁻¹

NMR(CDCl₃)

δ:1.44(t,3H),2.76(s,3H),4.48(q,2H),7.30(m,1H),7.80(m,2H),9.27(d,1H)

元素分析値(C₁₄H₁₂N₂O₃Sとして)

	C%	H%	N%
計算値	58.32	4.20	9.72
実測値	57.79	4.22	9.82

実施例2

30 実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

メチル3-シアノ-2-メチルチオ-4H-キノリジン-4-オン-1-カルボキシラート(化合物B)

融点:133~134℃

IR(KBr):2200,1720,1670cm⁻¹

NMR(CDCl₃)

δ:2.75(s,3H),4.01(s,3H),7.32(m,1H),7.81(m,2H),9.27(m,1H)

元素分析値(C₁₃H₁₀N₂O₃Sとして)

	C%	H%	N%
計算値	56.92	3.67	10.21
実測値	56.67	3.73	9.87

実施例3

マウス脾細胞でのIg産生量測定試験(in vitro)

水酸化アルミニウムゲルに吸着させたDNP-As5μgをBALB/c系に腹腔内投与して感作し、4週間後脾臓を摘出した。あらかじめ、約600ラド(Rad)のX-線を照射して免疫能を不活化しておいた受手(recipient)のマウスに上記で得た脾細胞約 5×10^7 個を静脈内に注入し、さらに、水酸化アルミニウムゲルに吸着させたDNP-As5μgで追加免疫した。4週間後に脾臓を摘出し、脾細胞が

5×10⁶個/mlになるように細胞浮遊液を調整し、96マイクロタイタープレートに0.2mlずつ分注し、培養した。被験薬物を添加した群と対象群での培養4日または*

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{対照群でのIg量(平均値)} - \text{被験薬物群でのIg量(平均値)}}{\text{対照群でのIg量(平均値)}} \times 100$$

結果

エチル3-シアノ-2-メチルチオ-4H-キノリジン-4-オン-1-カルボキシレート（化合物A）の5×10⁻⁶g/ml濃度でのIgE抗体産生抑制率は約40～60%であった。同濃度でのIgE抗体産生に対する影響は全く見られなかった。

実施例4

ヒト アトピー性疾患患者末梢血リンパ球でのIg産生量測定試験 (in vitro)

数例のアトピー性疾患患者の末梢血リンパ球を用い、実施例3とほぼ同様にして培養産生されたIgE及びIgGの量を測定し、抑制率を求めた。

結果

化合物Aの10⁻⁶g/mlの濃度でのIgE産生抑制率は30～80%であった。同濃度でのIgG産生に対する影響はほとんど見られなかった。

実施例5

マウス血清中のIg量測定試験 (in vivo)

DNP-Asで感作したBALB/c系マウスを用い、免疫後4週間経過した後、0.1mg/kgまたは1mg/kgの被験薬物を腹腔内または静脈内に1日1回、9日間連続投与して血清中のIg量の変化を測定した。

結果

化合物Aの腹腔内投与群（0.1mg/kgおよび1.0mg/kg）および静脈内投与群（0.1mg/kgおよび1.0mg/kg）のいずれの群においても対照群に比べIgE抗体産生に対する有意な抑制効果が認められた。

一方、IgGの産生に対しては影響はみられなかった。

実施例6

急性毒性試験

8週令のICR系マウスを用い、1用量6例ずつ、5用量の被験薬物を経口内に投与し、1週間飼育観察し、各用量での死亡例数より、プロビット (Probit) 法を用い、50%致死量 (LD₅₀) を算出した。

結果

化合物Aおよび化合物BのLD₅₀値は以下の通りであった。

化合物A LD₅₀=560mg/kg

化合物B LD₅₀=400mg/kg

また、1週間の飼育観察において、いずれの化合物もとくに重篤な副作用は認められなかった。

実施例7

* 7日後の培養液中のIgE抗体産生量およびIgE抗体産生量をELISA（酵素免疫測定法）により測定し、次式により抑制率を求めた。

製剤

以下のような処方に従い、各種製剤を製する。なお、剤型の種類および処方は調剤例として挙げたものに限るものではない。

(A) 散剤

処方

化合物A	25g
乳糖	975g
全量	1000g

以上をよく混和し、1000包に分包する。

(B) 散剤

20 処方

化合物A	5g
乳糖	495g
全量	500g

以上をよく混和し、1000包に分包する。

(C) 錠剤

処方

化合物A	25g
乳糖	140g
6% HPC乳糖	110g
バレイショデンプン	20g
ステアリン酸タルク	5g
全量	300g

以上をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製する。

(D) 錠剤

処方

化合物A	5g
乳糖	150g
6% HPC乳糖	120g
バレイショデンプン	20g
ステアリン酸タルク	5g
全量	300g

以上をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製する。

(E) カプセル剤

処方

化合物A	25g
乳糖	220g
バレイショデンプン	50g
ステアリン酸タルク	5g
全量	300g

50 以上をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤10

(6)

特公平 7 - 1 7 5 0 6

11

00カプセルを製造する。

(F) カプセル剤

処方

化合物 A

5g

乳糖

235g

12

パレイショテンブン

55g

ステアリン酸タルク

5g

全量

300g

以上をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤10
00カプセルを製造する。